

**PCT**  
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
 Internationales Büro  
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :</b> <p style="text-align: center;"><b>C07D 337/08, C07K 5/068, A61K 31/38</b></p>	<b>A1</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/64410</b>  <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 16. Dezember 1999 (16.12.99)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP99/03701  <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 28. Mai 1999 (28.05.99)  <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 198 25 804.6      10. Juni 1998 (10.06.98)      DE  <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> HOECHST MARION ROUSSEL DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, D-65929 Frankfurt am Main (DE).  <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> FRICK, Wendelin [DE/DE]; Schommühlstrasse 3, D-65510 Hünstetten-Beuerbach (DE). ENHSEN, Alfons [DE/DE]; Birkenweg 4, D-64572 Büttelborn (DE). GLOMBIK, Heiner [DE/DE]; Am Lotzenwald 42, D-65719 Hofheim (DE). HEUER, Hubert [DE/DE]; Am Sportfeld 74, D-55270 Schwabenheim (DE).	<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	

**(54) Title:** BENZO(b)THIEPINE-1,1-DIOXIDE DERIVATIVES, A METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF, MEDICAMENTS CONTAINING THESE COMPOUNDS, AND THEIR USE

**(54) Bezeichnung:** BENZO(b)THIEPIN-1,1-DIOXIDDERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG, DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL UND DEREN VERWENDUNG

**(57) Abstract**

The invention relates to substituted benzo(b)thiepine-1,1-dioxide derivatives and to the acid addition salts thereof. The invention relates to compounds of formula (I), wherein R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> and Z have the cited descriptions, to the physiologically compatible salts, to physiologically functional derivatives, and to a method for the production thereof. The compounds are suited, for example, as hypolipidemic agents.

(I)

**(57) Zusammenfassung**

Die Erfindung betrifft substituierte Benzo(b)thiepin-1,1-dioxiderivate und deren Säureadditionssalze. Es werden Verbindungen der Formel (I), worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und Z die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate sowie Verfahren zu deren Herstellung beschrieben. Die Verbindungen eignen sich z.B. als Hypolipidämika.



# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		



## Beschreibung

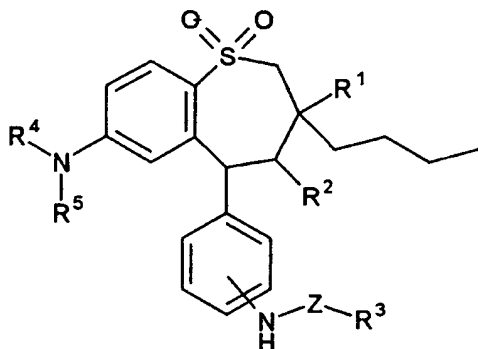
Benzo(b)thiepin-1,1-dioxidderivate, Verfahren zu deren Herstellung, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und deren Verwendung

Die Erfindung betrifft substituierte Benzo(b)thiepin-1,1-dioxidderivate, deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

Es sind bereits Benzo(b)thiepin-1,1-dioxidderivate sowie deren Verwendung zur Behandlung von Hyperlipidämie sowie Arteriosklerose und Hypercholesterinämie beschrieben worden [vgl. PCT Anmeldung Nr. PCT/US97/04076, Veröffentlichungs-Nr. WO 97/33882].

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, weitere Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine therapeutisch verwertbare hypolipidämische Wirkung entfalten. Insbesondere bestand die Aufgabe darin, neue Verbindungen zu finden, die gegenüber den im Stand der Technik beschriebenen Verbindungen, bereits bei einer niedrigeren Dosierung eine höhere fäkale Gallensäureausscheidung bewirken. Eine Dosierungsreduzierung des ED<sub>200</sub> Wertes um mindestens den Faktor 5 gegenüber den im Stand der Technik beschriebenen Verbindungen war besonders wünschenswert.

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,





worin bedeuten

R <sup>1</sup>	Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;
R <sup>2</sup>	H, OH, NH <sub>2</sub> , NH-(C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> )-Alkyl;
R <sup>3</sup>	Aminosäurerest, Diaminosäurerest, Triaminosäurerest, Tetraaminosäurerest, wobei der Aminosäurerest, Diaminosäurerest, Triaminosäurerest oder Tetraaminosäurerest gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Aminosäure-Schutzgruppe;
R <sup>4</sup>	Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;
R <sup>5</sup>	Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;
Z	-(C=O) <sub>n</sub> -C <sub>0</sub> -C <sub>16</sub> -Alkyl-, -(C=O) <sub>n</sub> -C <sub>0</sub> -C <sub>16</sub> -Alkyl-NH-, -(C=O) <sub>n</sub> -C <sub>0</sub> -C <sub>16</sub> -Alkyl-O-, -(C=O) <sub>n</sub> -C <sub>1</sub> -C <sub>16</sub> -Alkyl-(C=O) <sub>m</sub> , eine kovalente Bindung;
n	0 oder 1;
m	0 oder 1;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen ein oder mehrere Rest(e) die folgende Bedeutung hat bzw. haben:

R <sup>1</sup>	Ethyl, Propyl, Butyl;
----------------	-----------------------



R <sup>2</sup>	H, OH, NH <sub>2</sub> , NH-(C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> )-Alkyl;
R <sup>3</sup>	Aminosäurerest, Diaminosäurerest, wobei der Aminosäurerest oder Diaminosäurerest gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Aminosäure-Schutzgruppe;
R <sup>4</sup>	Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;
R <sup>5</sup>	Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;
Z	-(C=O) <sub>n</sub> -C <sub>0</sub> -C <sub>16</sub> -Alkyl-, -(C=O) <sub>n</sub> -C <sub>0</sub> -C <sub>16</sub> -Alkyl-NH-, -(C=O) <sub>n</sub> -C <sub>0</sub> -C <sub>16</sub> -Alkyl-O-, -(C=O) <sub>n</sub> -C <sub>1</sub> -C <sub>16</sub> -Alkyl-(C=O) <sub>m</sub> , eine kovalente Bindung;
n	0 oder 1;
m	0 oder 1;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen ein oder mehrere Rest(e) die folgende Bedeutung hat bzw. haben:

R <sup>1</sup>	Ethyl, Butyl;
R <sup>2</sup>	OH;
R <sup>3</sup>	Diaminosäurerest, wobei der Diaminosäurerest gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Aminosäure-Schutzgruppe;



R <sup>4</sup>	Methyl;
R <sup>5</sup>	Methyl;
Z	-(C=O)-C <sub>0</sub> -C <sub>4</sub> -Alkyl, eine kovalente Bindung;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter-, Sulfon- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isothion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Apfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon-, Wein- und Trifluoressigsäure. Für medizinische Zwecke wird in besonders bevorzugter Weise das Chlorsalz verwendet. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze).

Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung, z.B. ein Ester, das bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine solche Verbindung oder einen aktiven Metaboliten



hiervon zu bilden.

Ein weiterer Aspekt dieser Erfindung sind Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel (I)" auf Verbindung(en) der Formel (I) wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel (I), die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,1 mg bis 100 mg (typischerweise von 0,1 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 0,1-10 mg/kg/Tag. Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 0,01 bis 100 mg, typischerweise von 0,02 bis 50 mg enthalten. Im Falle pharmazeutisch verträglicher Salze beziehen sich die vorgenannten Gewichtsangaben auf das Gewicht des vom Salz abgeleiteten Benzo(b)thiepin-Ions. Zur Prophylaxe oder Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel (I) selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muß natürlich verträglich sein, in dem Sinne, daß er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich



für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel (I). Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, daß die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale und perorale (z.B. sublinguale) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel (I) abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel (I) enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wäßrigen oder nicht-wäßrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfaßt, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes



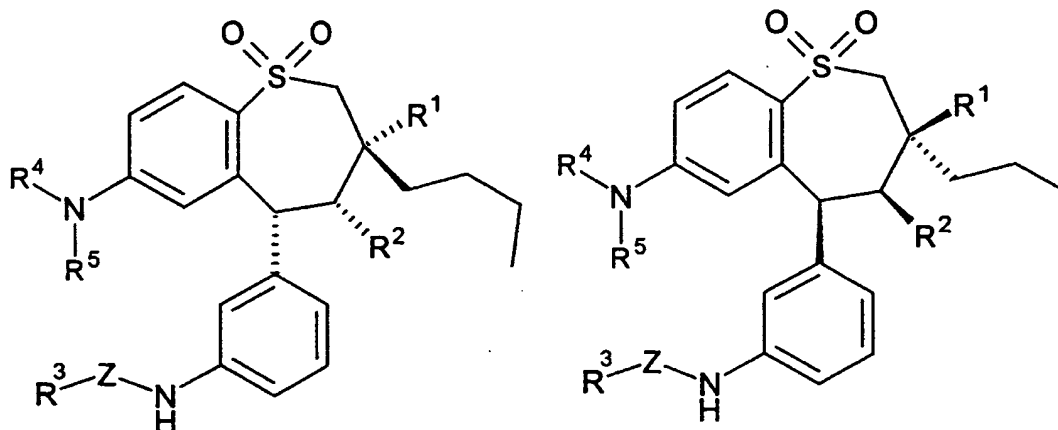
Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpreßt oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepreßte Tabletten können durch Tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel (I) mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin sowohl Isomerengemische der Formel I, als auch die reinen Stereoisomere der Formel I, sowie Diastereomerengemische der Formel I als auch die reinen Diastereomere. Die Trennung der Gemische erfolgt auf chromatographischem Weg.

Bevorzugt sind racemische als auch enantiomerenreine Verbindungen der Formel I mit folgender Struktur:





Mit dem Begriff Aminosäuren bzw. Aminosäurereste sind z.B. die stereoisomeren Formen, d.h. D- oder L-Formen, folgender Verbindungen gemeint:

Alanin	Glycin	Prolin
Cystein	Histidin	Glutamin
Asparaginsäure	Isoleucin	Arginin
Glutaminsäure	Lysin	Serin
Phenylalanin	Leucin	Threonin
Tryptophan	Methionin	Valin
Tyrosin	Asparagin	

2-Aminoadipinsäure	2-Aminoisobuttersäure
3-Aminoadipinsäure	3-Aminoisobuttersäure
beta-Alanin	2-Aminopimelinsäure
2-Aminobuttersäure	2,4-Diaminobuttersäure
4-Aminobuttersäure	Desmosin
Piperidinsäure	2,2-Diaminopimelinsäure
6-Aminocaprinsäure	2,3-Diaminopropionsäure
2-Aminoheptansäure	N-Ethylglycin
2-(2-Thienyl)-glycin	3-(2-Thienyl)-alanin



Penicillamin	Sarkosin
N-Ethylasparagin	N-Methylisoleucin
Hydroxylysin	6-N-Methyllysin
allo-Hydroxylysin	N-Methylvalin
3-Hydroxyprolin	Norvalin
4-Hydroxyprolin	Norleucin
Isodesmosin	Ornithin
allo-Isoleucin	
N-Methylglycin	

Die Kurzschreibweise der Aminosäuren erfolgte nach der allgemein üblichen Schreibweise (vgl. Schröder, Lübke, The Peptides, Band I, New York 1965, Seiten XXII-XXIII; Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band XV/1 und 2, Stuttgart 1974). Die Aminosäure pGlu steht für Pyroglutamyl, Nal für 3-(2-Naphthyl)-alanin, Azagly-NH<sub>2</sub> für eine Verbindung der Formel NH<sub>2</sub>-NH-CONH<sub>2</sub> und D-Asp für die D-Form von Asparaginsäure. Peptide sind ihrer chemischen Natur nach Säureamide und zerfallen bei der Hydrolyse in Aminosäuren.

Unter Diaminosäurerest, Triamminosäurerest, Tetraamminosäurerest versteht man Peptide, die aus 2 bis 4 der oben genannten Aminosäuren aufgebaut sind.

Geeignete Schutzgruppen (siehe z.B. T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis") für Aminosäuren sind in erster Linie:

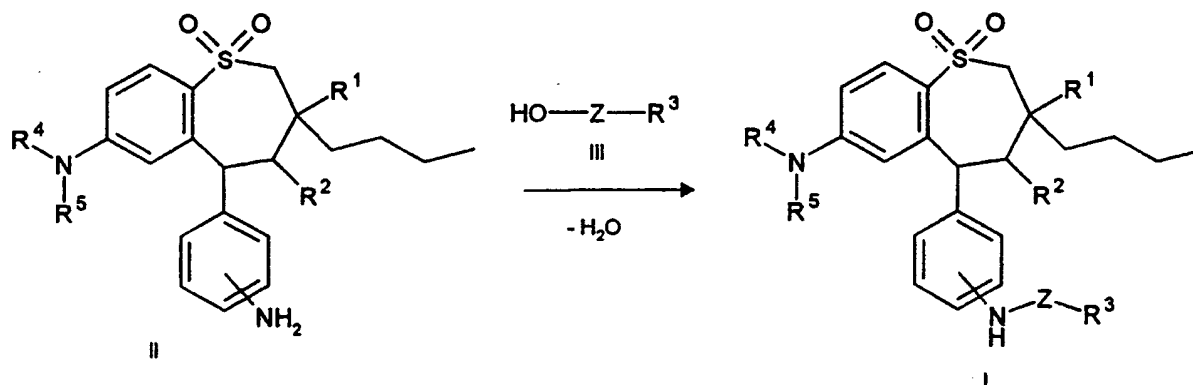
Arg(Tos), Arg(Mts), Arg(Mtr), Arg(PMV), Asp(OBzl), Asp(Obut), Cys(4-MeBzl), Cys(Acm), Cys(SBut), Glu(OBzl), Glu(Obut), His(Tos), His(Fmoc), His(Dnp), His(Trt), Lys(Cl-Z), Lys(Boc), Met(O), Ser(Bzl), Ser(But), Thr(Bzl), Thr(But), Trp(Mts), Trp(CHO), Tyr(Br-Z), Tyr(Bzl) oder Tyr(But) eingesetzt werden.

Als Aminoschutzgruppen werden bevorzugt der durch katalytische Hydrierung abspaltbare Benzyloxycarbonyl-(Z-)Rest, der durch schwache Säuren abspaltbare 2-(3,5-Dimethoxyphenyl)propyl(2)oxycarbonyl (Ddz-) oder Trityl- (Trt)-Rest und



der durch sekundäre Amine abspaltbare 9-Fluorenylmethyloxycarbonyl- (Fmoc)-Rest herangezogen.

Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung von Benzo(b)thiepin-1,1-dioxiderivate der Formel I:



Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Amin der Formel II, in der  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  und  $R^5$  die zu Formel I angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel III, in der  $R^3$  und Z die zu Formel I angegebenen Bedeutungen haben, unter Wasserabspaltung zu einer Verbindung der Formel I umsetzt und die erhaltene Verbindung der Formel I gegebenenfalls in ein physiologisch verträgliche Salz oder ein physiologisch funktionelles Derivat überführt. Wenn es sich bei dem Rest  $R^3$  um eine Monoaminosäure handelt, kann dieser Rest gegebenenfalls auch noch nach der Bindung an das Amin der Formel II stufenweise zum Diaminosäurerest, Triaminosäurerest oder Tetraaminosäurerest verlängert werden.

Die Verbindungen der Formel I und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate stellen ideale Arzneimittel zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen, insbesondere von Hyperlipidämie dar. Die Verbindungen der Formel I eignen sich ebenfalls zur Beeinflussung des Serumcholesterinspiegels sowie zur Prävention und Behandlung



arteriosklerotischer Erscheinungen. Die Verbindungen können gegebenenfalls auch in Kombination mit Statinen, wie z.B. Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Cerivastatin, Lovastatin oder Atorvastatin verabreicht werden. Folgende Befunde belegen die pharmakologische Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Die biologische Prüfung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgte durch Ermittlung der ED<sub>200</sub> Ausscheidung. Diese Prüfung untersucht die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen auf den Gallensäuretransport im Ileum und die fäkale Ausscheidung von Gallensäuren bei der Ratte nach oraler Verabreichung zweimal täglich. Es wurden die Diastereomerenmischungen der Verbindungen geprüft.

Der Test wurde wie folgt durchgeführt:

#### 1) Zubereitung der Test- und Referenzsubstanzen

Zur Formulierung einer wässrigen Lösung diente folgende Rezeptur:

Die Substanzen wurden in adäquatem Volumen einer Solutol (=Polyethylenglykol 600 Hydroxystearat; BASF, Ludwigshafen, Deutschland; Chargenr. 1763) enthaltenden wässrigen Lösung gelöst, so daß eine Endkonzentration von 5% Solutol in der wässrigen Lösung vorliegt. Die Lösungen/Suspensionen wurden in einer Dosierung von 5ml/kg per os verabreicht.

#### 2) Versuchsbedingungen

Männliche Wistar Ratten (Kastengrund, Hoechst AG, Gewichtsbereich 250-350g) wurden in Gruppen zu jeweils 6 Tieren und ab 10 Tagen vor Behandlungsbeginn (Tag 1) bei einem umgekehrten Tag/Nacht Rhythmus (4<sup>00</sup> - 16<sup>00</sup> dunkel, 16<sup>00</sup> - 4<sup>00</sup> hell) gehalten und erhielten eine Standard Futtermischung (Altromin, Lage, Deutschland). Drei Tage vor Versuchsbeginn (Tag 0) wurden die Tiere in Gruppen mit jeweils 4 Tieren eingeteilt.



Einteilung der Tiere in Behandlungsgruppen:

Nummer der Gruppe	Tiernr. / Analysennr.	Testsubstanz <sup>1</sup>	Dosis (mg/kg/d)
1	1-4	negative Kontrolle	Trägersubstanz
2	5-8	Testsubstanz Dosis 1	2 x 0,008
3	9-12	Testsubstanz Dosis 2	2 x 0,02
4	13-16	Testsubstanz Dosis 3	2 x 0,1
5	17-20	Testsubstanz Dosis 4	2 x 0,5

<sup>1</sup> gelöst/suspendiert in 5% Solutol HS 15/0,4% Stärkeschleim

### 3) Versuchsablauf

Nach intravenöser oder subkutaner Verabreichung von 5  $\mu\text{Ci}$   $^{14}\text{C}$ -Taurocholat pro Ratte (Tag 0) wurden die Träger- oder Testsubstanzen um 7<sup>00</sup> - 8<sup>00</sup> und um 15<sup>00</sup> - 16<sup>00</sup> des folgenden Tages (Tag 1) gegeben (Behandlung für einen Tag). Kotproben für die Analyse von  $^{14}\text{C}$ -Taurocholat wurden alle 24 Stunden direkt nach der Verabreichung der morgendlichen Dosis genommen. Die Fäzes wurden gewogen, bei -18°C gelagert und später in 100 ml Aqua demineralisata suspendiert und homogenisiert (Ultra Turrax, Janke & Kunkel, IKA-Werk). Aliquote Teile (0,5 g) wurden gewogen und auf Verbrennungshütchen (Combusto Cones, Canberra Packard) in einer Verbrennungsapparatur (Tri Carb® 307 combuster Canberra Packard GmbH, Frankfurt am Main, Deutschland) verbrannt. Das entstandene  $^{14}\text{CO}_2$  wurde mit Carbo-Sorb® (Canberra Packard) absorbiert. Die folgenden  $^{14}\text{C}$  Radioaktivitätsmessungen wurden nach Zugabe des Szintillators (Perma-Fluor complete scintillation cocktail Nr. 6013187, Packard) zu den Proben mit Hilfe der



Flüssigszintillationszählung (LSC) bestimmt. Die fäkale Ausscheidung von  $^{14}\text{C}$ -Taurocholsäure wurde als kumulative und/oder prozentuale Restradioaktivität berechnet (siehe unten).

#### 4) Beobachtungen und Messungen

Die fäkale Ausscheidung von  $^{14}\text{C}$ -TCA wurde in verbrannten aliquoten Teilen der in 24 Stunden-Intervallen genommenen Kotproben bestimmt, als "kumulativer Prozentsatz" der verabreichten Aktivität berechnet und als % der Restaktivität (=verbleibende Aktivität, d.h. verabreichte Aktivität abzüglich der bereits ausgeschiedenen Aktivität) ausgedrückt. Für die Berechnung der Dosis-Wirkungs-Kurven wurde die Ausscheidung von  $^{14}\text{C}$  Taurocholsäure als Prozentanteil der entsprechenden Werte der Kontrollgruppe (behandelt mit Trägersubstanz) ausgedrückt. Die  $\text{ED}_{200}$ , d.h. die Dosis, die die fäkale Ausscheidung von  $^{14}\text{C}$  Taurocholsäure auf 200% der Kontrollgruppe steigert, wird durch Interpolation aus einer sigmoiden oder linearen Dosis-Wirkungs-Kurve berechnet. Die kalkulierte  $\text{ED}_{200}$  entspricht einer Dosis, die die fäkale Ausscheidung von Gallensäuren verdoppelt.

#### 5) Ergebnisse

Tabelle 1 zeigt Meßwerte der  $\text{ED}_{200}$  Ausscheidung.

Tabelle 1:

Verbindungen aus Beispiel	$\text{ED}_{200}$ Ausscheidung (mg/kg/d) p.o.
4	0,04
Vergleichsbeispiele	
1	0,8
2	1,0
3	0,9

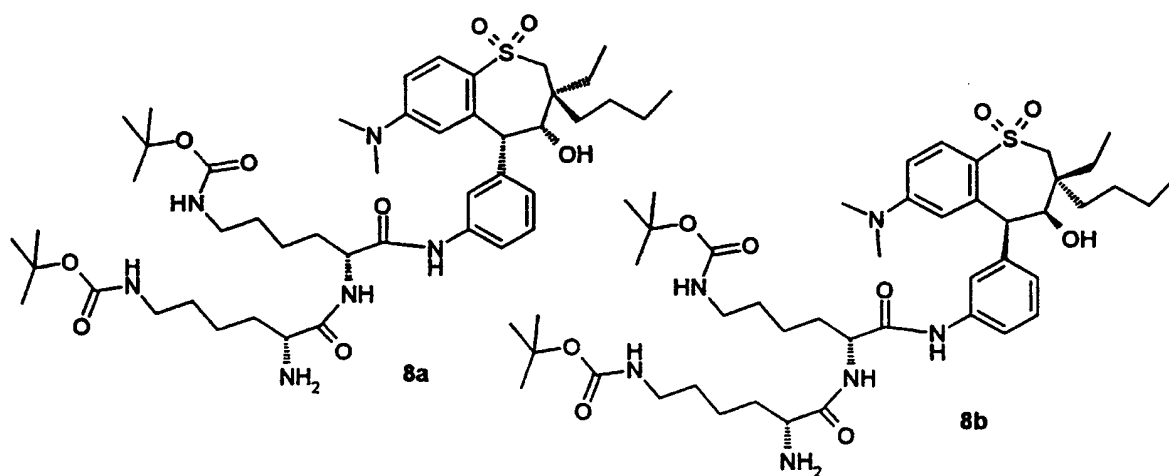


## 6) Diskussion

Aus den Meßdaten ist abzulesen, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I gegenüber den im Stand der Technik beschriebenen Verbindungen eine um den Faktor 20 bessere Wirkung aufweisen.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung, ohne dieselbe auf in den Beispielen beschriebene Produkte und Ausführungsformen einzuschränken.

## Beispiel 4

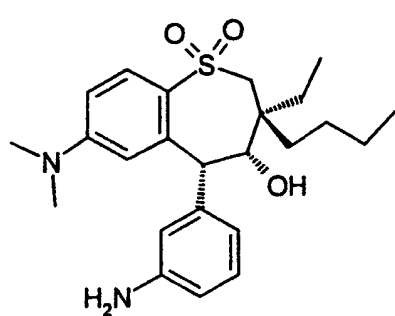


$C_{46}H_{74}N_6O_9S$  (887.20). MS  $(M + H)^+ = 887.5$

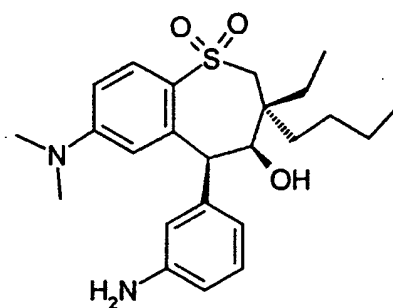


Vergleichsbeispiele aus PCT/US97/04076:

Vergleichsbeispiel 1

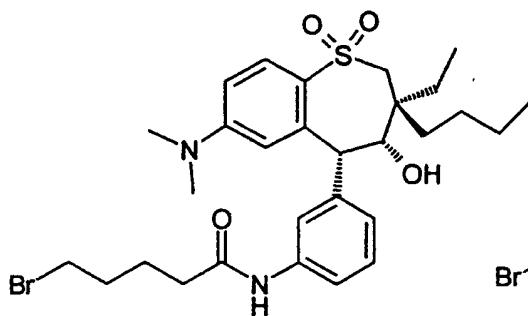


1a

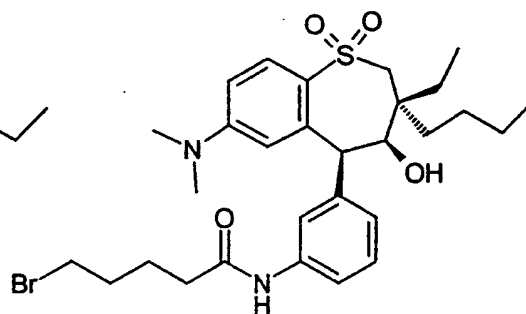


1b

Vergleichsbeispiel 2

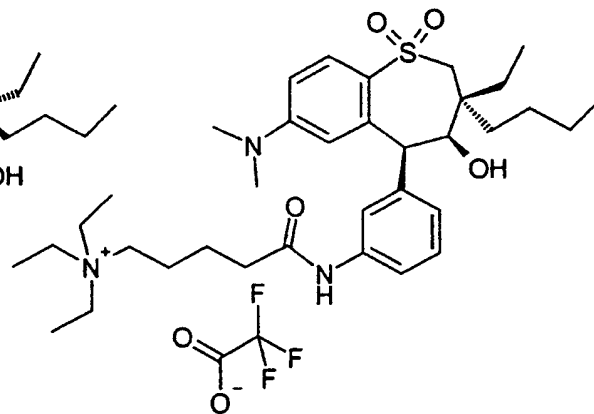
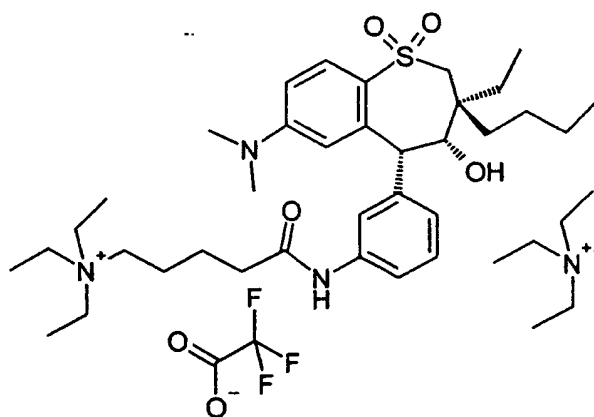


9a



9b

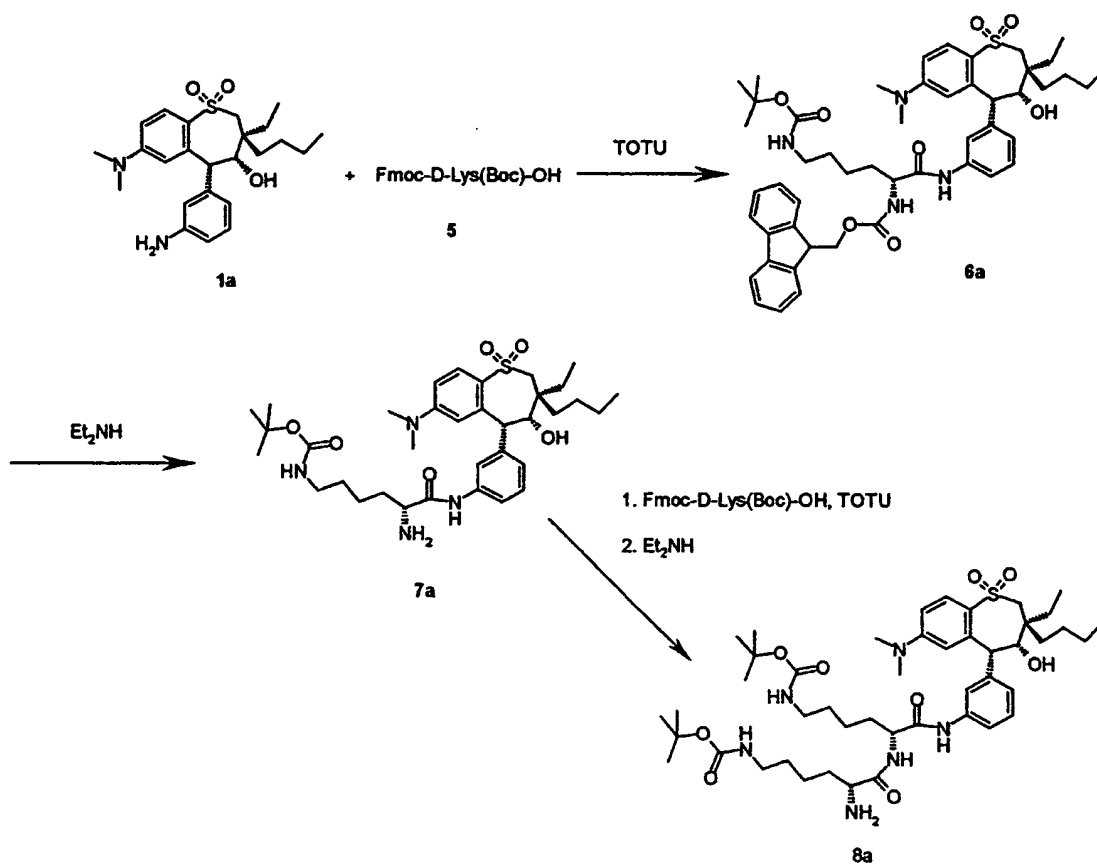
Vergleichsbeispiel 3





Die Beispiele bzw. Vergleichsbeispiele wurden wie folgt hergestellt (bei den Darstellungen wird nur die Synthese der  $\alpha$ -Diastereomeren gezeigt):

Formelschema 1





Synthese von Verbindung 6 als Diastereomerenngemisch:

150 mg (0.35 mmol) **1a/b** und 245 mg (0.52 mmol) Fmoc-D-Lys(Boc)-OH **5** (Fluka) in 6 ml DMF werden mit 169 mg TOTU, 74 mg Oxim und 0.5 ml NEM analog der Synthese von Verbindung **3** umgesetzt. Ausbeute 290 mg (94%) **6a/b** als amorpher Feststoff. DC (Ethylacetat/ n-Heptan 2:1).  $R_f = 0.6$ .  $C_{50}H_{64}N_4O_8S$  (881.15), MS (M + H)<sup>+</sup> = 881.5.

Synthese von Verbindung 7 als Diastereomerenngemisch:

285 mg (0.32 mmol) **6a/b** werden in 5 ml DMF gelöst. Nach Zugabe von 0.6 ml Diethylamin läßt man 30 Minuten stehen. Die Aufarbeitung erfolgt analog der Synthese von Verbindung **3**. Ausbeute 173 mg (81%) **7a/b** als amorpher Feststoff. DC (Methylenchlorid/ Methanol 15:1).  $R_f = 0.2$ , Edukt **6a/b**  $R_f = 0.4$ .  $C_{35}H_{54}N_4O_6S$  (658.91). MS (M + H)<sup>+</sup> = 659.4.

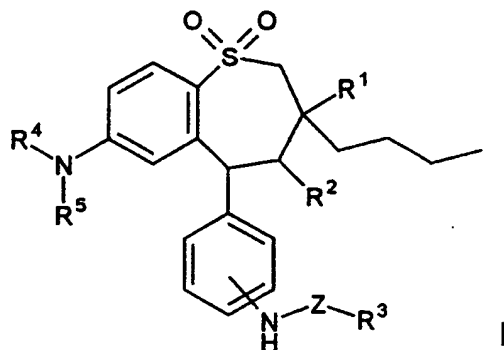
Synthese von Verbindung 8 als Diastereomerenngemisch:

168 mg (0.25 mmol) **7a/b** werden analog der Synthese von Verbindung **6** und **7** umgesetzt und man erhält 169 mg (75% über zwei Stufen) **8a/b** als amorpher Feststoff. DC (Methylenchlorid/ Methanol 9:1).  $R_f = 0.3$ .  $C_{46}H_{74}N_6O_9S$  (887.20). MS (M + H)<sup>+</sup> = 887.5



## Patentansprüche:

## 1. Verbindungen der Formel I,



worin bedeuten

- R<sup>1</sup>**            Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;
- R<sup>2</sup>**            H, OH, NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;
- R<sup>3</sup>**            Aminosäurerest, Diaminosäurerest, Triaminosäurerest,  
Tetraaminosäurerest, wobei der Aminosäurerest, Diaminosäurerest,  
Triaminosäurerest oder Tetraaminosäurerest gegebenenfalls ein oder  
mehrfach substituiert ist durch eine Aminosäure-Schutzgruppe;
- R<sup>4</sup>**            Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;
- R<sup>5</sup>**            Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;
- Z**            -(C=O)<sub>n</sub>-C<sub>0</sub>-C<sub>16</sub>-Alkyl-, -(C=O)<sub>n</sub>-C<sub>0</sub>-C<sub>16</sub>-Alkyl-NH-,  
-(C=O)<sub>n</sub>-C<sub>0</sub>-C<sub>16</sub>-Alkyl-O-, -(C=O)<sub>n</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>-Alkyl-(C=O)<sub>m</sub>, eine kovalente  
Bindung;
- n**            0 oder 1;



m 0 oder 1;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

2. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, das einer oder mehrere der Reste die folgende Bedeutung hat bzw. haben:

R<sup>1</sup> Ethyl, Propyl, Butyl;

R<sup>2</sup> H, OH, NH<sub>2</sub>, NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

R<sup>3</sup> Aminosäurerest, Diaminosäurerest, wobei der Aminosäurerest oder Diaminosäurerest gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Aminosäure-Schutzgruppe;

R<sup>4</sup> Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

R<sup>5</sup> Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl;

Z -(C=O)<sub>n</sub>-C<sub>0</sub>-C<sub>16</sub>-Alkyl-, -(C=O)<sub>n</sub>-C<sub>0</sub>-C<sub>16</sub>-Alkyl-NH-,  
-(C=O)<sub>n</sub>-C<sub>0</sub>-C<sub>16</sub>-Alkyl-O-, -(C=O)<sub>n</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>-Alkyl-(C=O)<sub>m</sub>, eine kovalente Bindung;

n 0 oder 1;

m 0 oder 1;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.



3. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß einer oder mehrere der Reste die folgende Bedeutung hat bzw. haben:

R<sup>1</sup> Ethyl, Butyl;

R<sup>2</sup> OH;

R<sup>3</sup> Diaminosäurerest, wobei der Diaminosäurerest gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert ist durch eine Aminosäure-Schutzgruppe;

R<sup>4</sup> Methyl;

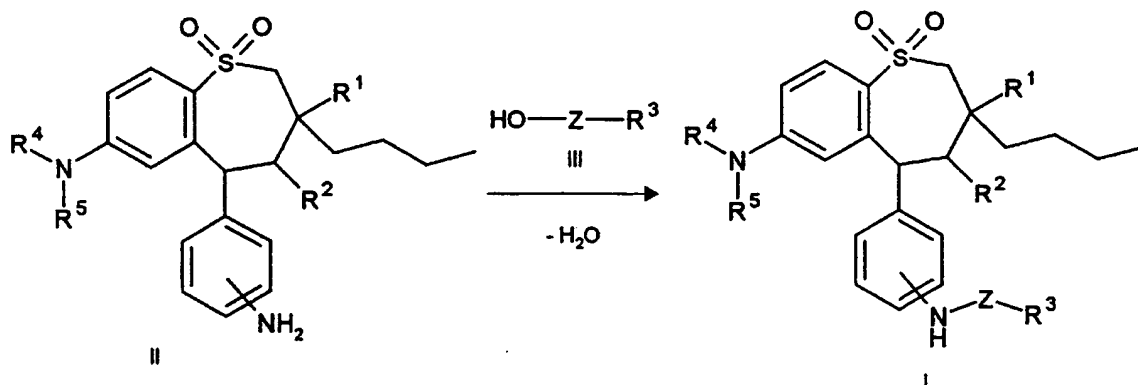
R<sup>5</sup> Methyl;

Z -(C=O)-C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, eine kovalente Bindung;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man nach folgendem Formelschema





ein Amin der Formel II, in der  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  und  $R^5$  die zu Formel I angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel III, in der  $R^3$  und Z die zu Formel I angegebenen Bedeutungen haben, unter Wasserabspaltung zu einer Verbindung der Formel I umsetzt und die erhaltene Verbindung der Formel I gegebenenfalls in ein physiologisch verträgliches Salz oder ein physiologisch funktionelles Derivat überführt.

5. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3.
6. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 und ein oder mehrere Statine.
7. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Anwendung als Medikament zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen.
8. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.



9. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Hyperlipidämie.
10. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Beeinflussung des Serumcholesterinspiegels.
11. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention arteriosklerotischer Erscheinungen.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/03701

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D337/08 C07K5/068 A61K31/38

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D C07K A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97 33882 A (SEARLE) 18 September 1997 (1997-09-18) cited in the application page 1 - page 13; claims 1,3,163-165; examples 59,1398 -----	1,2,4-11

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 August 1999

Date of mailing of the international search report

09/09/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Francois, J



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/03701

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9733882 A	18-09-1997	AU 2326697 A	01-10-1997
		CA 2248586 A	18-09-1997
		CN 1221414 A	30-06-1999
		EP 0888333 A	07-01-1999
		NO 984146 A	30-10-1998
-----			



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In nationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/03701

<b>A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b> IPK 6 C07D337/08 C07K5/068 A61K31/38		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b> Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 6 C07D C07K A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 97 33882 A (SEARLE) 18. September 1997 (1997-09-18) in der Anmeldung erwähnt Seite 1 - Seite 13; Ansprüche 1,3,163-165; Beispiele 59,1398 -----	1,2,4-11
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		
<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>*3* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche  27. August 1999		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts  09/09/1999
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter  Francois, J



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/03701

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9733882 A	18-09-1997	AU 2326697 A	01-10-1997
		CA 2248586 A	18-09-1997
		CN 1221414 A	30-06-1999
		EP 0888333 A	07-01-1999
		NO 984146 A	30-10-1998
-----			